Aus der Medizinischen Klinik der Städt. Krankenanstalten Remscheid
Direktor: Professor Dr. med. J. Hamm

Vergleichende Untersuchungen der Atemmechanik bei Gesunden und Patienten mit obstruktiven Lungenkrankheiten nach Beta-Rezeptorenblockade mit LB 46 (Visken®)

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades
in der Gesamten Medizin
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Philipps-Universität Marburg

vorgelegt von

Theo Taube

aus Leslau

1972

Marburg 1971

Aus der Medizinischen Klinik der Städt. Krankenanstalten Remscheid
Direktor: Professor Dr. med. J. Hamm

Vergleichende Untersuchungen der Atemmechanik bei Gesunden und Patienten mit obstruktiven Lungenkrankheiten nach Beta-Rezeptorenblockade mit LB 46 (Visken®)

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades
in der Gesamten Medizin
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Philipps-Universität Marburg

vorgelegt von

Theo Taube

aus Leslau

Marburg 1971

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Angenommen von der Medizinischen Fakultät
der Universität Marburg am 22. Februar 1972

Gedruckt mit Genehmigung der Fakultät

Dekan: Prof. Dr. med. H. Oepen
Referent: Prof. Dr. med. J. Hamm
Correferent: Prof. Dr. med. H.W. Kunz

FOTODRUCK PRÄZIS Barbara v. Spangenberg KG · Tübingen

Inhaltsverzeichnis

	Seite
(A) Einleitung und Fragestellung	1
(B) Methodik	3
1) Untersuchungsgruppen	3
2) Spirometrische und atemmechanische Größen	3
3) Kreislaufparameter	4
(C) Ergebnisse	5
1) Lungengesunde	5
2) Bronchitis	11
3) Asthma bronchiale	2o
4) Kreislaufreaktionen	24
(D) Diskussion der Ergebnisse	28
(E) Zusammenfassung	36
(F) Literaturverzeichnis	38

(A) Einleitung und Fragestellung

Die günstige Wirkung von Beta-Rezeptorenblockern auf sympathikotone Herz-Kreislaufstörungen wurde in zahlreichen Arbeiten beschrieben (3,4,17,2o-22,27).
Die Indikationsstellung ist in vielen Fällen jedoch immer noch problematisch,und die Behandlung mit diesen Substanzen ist nicht ganz ohne Risiko.
Während die als Kontraindikation geltende Herzinsuffizienz nach neueren Erkenntnissen durch die Möglichkeit der gleichzeitigen Herzglykosidtherapie nur bei schwerer Dekompensation eine Behandlung mit Beta-Rezeptorenblockern riskant oder sogar unmöglich macht,sind die Gefahren der Behandlung bei bronchospastischen Lungenerkrankungen auf Grund der wenigen Lungenfunktionsuntersuchungen nicht genau einzuschätzen.

Es ist bekannt,daß die medikamentöse Beta-Rezeptorenstimulation in der Lunge eine Erschlaffung der Bronchialmuskulatur bewirkt,was in der Therapie des Asthma-Anfalls genutzt wird. Eine Blockade der Beta-Rezeptoren müßte also eine Erhöhung des Bronchomotorentonus,unter Umständen sogar einen Bronchospasmus hervorrufen.

Wir stellten uns für die 1969/7o durchgeführten Untersuchungen die Aufgabe,die Veränderungen der Ventilationsgrößen und der Atemarbeit und eine mögliche Gesetzmäßigkeit dieser Veränderungen nach Beta-Rezeptorenblockade zu untersuchen.
Berichte über ähnliche Untersuchungen nach Behandlung mit den Beta-Rezeptorenblockern Propranolol (Dociton$^{(R)}$) und Kö 592 (Doberol$^{(R)}$) sind in der Literatur zu finden (16,18,25,26,29,35).

Wir verwendeten eine neue Substanz mit der Versuchsbezeichnung LB 46 (+).
Es handelt sich bei diesem Präparat um ein Indol mit folgendem chemischem Aufbau :

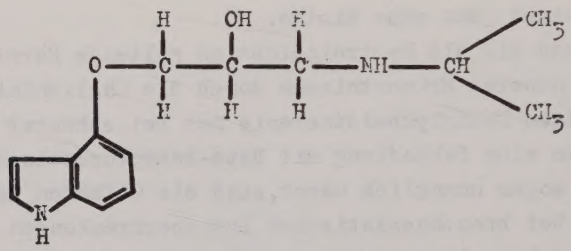

Abb. 1. Chemische Strukturformel von LB 46.

Nach den Ergebnissen in Tierversuchen wurden bei dieser Substanz neben starker beta-adrenolytischer Wirkung auf Herz und Kreislauf (ca. 2ofach stärker als Propranolol) bronchospastische Wirkungen erst in höheren als für die Isoproterenol-Hemmung erforderlichen Dosen gefunden, was besonders für die Behandlung von Patienten mit mehr oder weniger starken obstruktiven Lungenkrankheiten von Bedeutung wäre.

(+) inzwischen im Handel erschienen unter der Bezeichnung Visken(R) der Sandoz AG, Basel.

(B) Methodik

Bei insgesamt 48 Patienten, 12 Frauen und 36 Männern im Alter von 2o bis 72 Jahren, wurde die Wirkung von LB 46 auf die Lungenfunktion untersucht.
Die Fälle ließen sich in drei Gruppen einteilen:
18 Lungengesunde, 25 Patienten mit Bronchitis bei gleichzeitig mehr oder weniger ausgeprägter Bronchospastik und/oder Emphysem und 5 Patienten mit Asthma bronchiale.

LB 46 wurde in den verschiedenen Mengen o,2 mg, o,4 mg, o,6 mg und 1 mg intravenös injiziert.
Als Injektionsgeschwindigkeit wählten wir o,2 mg(= 1 ml) pro Minute.

Tabelle 1. Übersicht über die Diagnose-Gruppen und die intravenös verabreichten Dosen von LB 46.

	o,2mg	o,4mg	o,6mg	1 mg	Gesamt
Lungengesunde	n=1	n=9	n=4	n=4	n=18
Bronchitis	n=6	n=9	n=6	n=4	n=25
Asthma bronch.	n=1	n=2	-	n=2	n=5
Gesamt	n=8	n=2o	n=1o	n=1o	n=48

Am sitzenden Patienten wurden folgende Ventilationsgrößen gemessen oder berechnet:
Vitalkapazität (VK) und exspiratorische Sekundenkapazität (Tiff), Dehnbarkeitskoeffizient (Compliance), inspiratorische totale Atemarbeit (W tot), inspiratorische elastische Atemarbeit (W el), inspiratorische viskose Atemarbeit (W visc), das Verhältnis W el/W tot, inspiratorische totale Atemleistung pro Minute ($\dot{W}$ tot), Atemvolumen (V), Atemminutenvolumen ($\dot{V}$ vent) und Atemfrequenz (f/min).

Die statischen und dynamischen Ventilationsgrößen wurden mit dem Doppelspirometer von Godart ermittelt.
Zur Messung des transpulmonalen Druckes wurde ein dünner Ballonkatheter in die untere Hälfte des Oesophagus eingeführt und an das Druckmeßsystem (Compliance-Test Godart) angeschlossen. Über den dem Spirometer synchrongeschalteten Koordinatenschreiber konnten danach Atemschleifen als Volumen-Druck-Diagramme gewonnen werden, aus denen nach planimetrischer Bestimmung ihres Flächeninhaltes die Berechnung der Atemarbeit und der Compliance möglich war. Technische Einzelheiten dieses Verfahrens sind mehrfach beschrieben worden (12,13,15).
Es wurden jeweils 5 verwertbare Atemschleifen vor LB 46 und sofort nach der Injektion sowie 5 Minuten und 3o Minuten post injectionem registriert und später planimetrisch ausgewertet. Die weiteren vergleichenden Berechnungen wurden mit den Mittelwerten der jeweils 5 Atemschleifen durchgeführt.
Bei Zunahme der viskösen Atemarbeit nach LB 46 (sichtbar an stärkerer Verbreiterung der Atemschleifen) konnten die betreffenden Patienten Alupent(R) inhalieren in einer Dosis von 15 Atemzügen eines 5%-igen Aerosols. Anschließend wurden weitere 5 Atemschleifen registriert.
Die Bestimmung von Vitalkapazität und exspiratorischer Sekundenkapazität erfolgte nur vor und 3o Minuten nach der Injektion von LB 46 und gegebenenfalls nach der Inhalation von Alupent(R), um eine Verfälschung der atemmechanischen Zwischenwerte durch forcierte Atmung zu vermeiden.
In einigen Fällen wurde jedoch auf die abschließende Messung von Vitalkapazität und exspiratorischer Sekundenkapazität verzichtet, soweit die Patienten nach der einhalb- bis dreiviertelstündigen Untersuchung ermüdet waren.

Neben der Lungenfunktionsprüfung wurden gleichzeitig Blutdruckmessungen vor LB 46, sofort danach und weiter alle

5 Minuten bis zu 3o Minuten nach der Injektion durchgeführt. Die entsprechende Pulsfrequenz wurde durch EKG-Schreibung festgehalten.

(C) Ergebnisse

1) Lungengesunde

Die Wirkung von LB 46 auf die Lungenfunktion war in der Gruppe der Lungengesunden sehr unterschiedlich.
Die verschiedenen Abweichungen vom Ausgangswert bei Compliance und totaler inspiratorischer Atemarbeit sowie der elastischen und viskösen Atemarbeit, dem entsprechenden Respirationsvolumen und der Atemfrequenz sind in Tabelle 2 aufgeführt.
Die am Ende der Tabelle notierten mittleren Abweichungen zeigen, daß die visköse Atemarbeit nach der Injektion von LB 46 im Mittel zunimmt. Die sofort nach LB 46 stärkere Zunahme wird jedoch im Laufe der nachfolgenden 3o Minuten infolge Abnahme des Atemminutenvolumens wieder verringert. Die mittlere elastische Atemarbeit ist dagegen zu jedem Untersuchungszeitpunkt nach der Injektion von LB 46 vermindert, und die Compliance nimmt in den 3o Minuten post injectionem fortlaufend zu.

Tabelle 2. Zusammenstellung der einzelnen Abweichungen von Compliance (% d.Norm), totaler Atemarbeit (gcm/ml), elastischer Atemarbeit (gcm/ml), viskoser Atemarbeit (gcm/ml), Atemzugvolumen (ml) und Atemfrequenz (f/min) bei 18 Lungengesunden sofort nach, 5 Minuten nach und 3o Minuten nach intravenöser Injektion von LB 46.

Sofort nach der Injektion von LB 46

	Compl. % d.Norm	W tot gcm/ml	W el gcm/ml	W visc gcm/ml	V ml	f/min
o,2mg (n=1)	+ 3	+o,12	+o,12	+o,o4	- 14	±0
o,4mg (n=9)	+ 7	-o,48	-o,53	-o,28	-136	+3
	- 7	+o,22	-o,o5	+o,o1	- 54	±0
	+ 6	+o,o8	-o,o2	+o,21	+ 47	+2
	± 0	-o,52	-o,27	-o,41	- 54	+2
	+ 9	-o,47	-o,42	-o,59	- 56	-2
	-12	+o,o9	-o,15	+o,19	-113	+1
	-1o	+o,o4	+o,o9	+o,2o	+ 61	±0
	+24	-o,32	-o,28	-o,22	-1o4	+1
	± 0	-o,4o	-o,65	+o,35	-265	±0
o,6mg (n=4)	+ 2	±0	+o,o1	+o,o1	- 42	-2
	- 5	+1,73	+1,2o	+o,33	+15o	-6
	-15	+o,73	+o,27	+o,16	- 26	+2
	- 7	+o,62	-o,12	+1,o6	- 58	+1
1 mg (n=4)	+1o	-o,79	-o,47	-o,21	-132	±0
	-13	+o,71	+o,34	+o,71	- 67	+1
	+ 1	+o,64	+o,27	+1,1o	+ 98	-4
	+16	-o,51	-o,46	-o,33	- 72	±0
Mittel-werte (n=18)	+o,5	+o,o8	-o,o5	+o,15	- 47	-o,1

5 Minuten nach der Injektion von LB 46

	Compl. % d.Norm	W tot gcm/ml	W el gcm/ml	W visc gcm/ml	V ml	f/min
o,2mg (n=1)	-23	-o,13	-o,21	-o,11	- 34	±0
o,4mg (n=9)	- 1	+o,28	-o,21	+o,o2	-124	+2
	- 7	+o,o9	-o,14	+o,11	- 78	+8
	+1o	-o,43	-o,33	-o,16	- 1o	±0
	+13	-o,59	-o,44	-o,45	- 55	+2
	+11	-o,57	-o,51	+o,o4	- 48	-4
	±0	-o,o6	-o,13	+o,o8	- 75	+1
	- 7	-o,13	+o,o7	-o,o8	+ 1o	±0
	+19	-o,44	-o,56	-o,32	-134	+2
	+14	-o,35	-o,62	+o,22	-114	+3
o,6mg (n=4)	+ 1	±0	+o,o3	-o,o6	- 22	-2
	- 2	+1,oo	+o,74	+o,14	+1o1	-6
	+38	+o,o6	+o,43	+o,45	-1o9	+1
	+ 1	-o,o1	-o,82	+1,o5	- 91	+3
1 mg (n=4)	+ 5	-o,2o	-o,o2	-o,25	+ 9	±0
	-11	+o,6o	+o,25	+o,63	- 65	+2
	+ 5	+o,96	+o,36	+1,41	+161	-1
	+35	-o,68	-o,59	-o,49	- 18	+2
Mittel-werte (n=18)	+5,6	-o,o3	-o,17	+o,13	- 39	+o,7

3o Minuten nach der Injektion von LB 46

	Compl. % d.Norm	W tot gcm/ml	W el gcm/ml	W visc gcm/ml	V ml	f/min
o,2mg (n=1)	- 4	+o,31	+o,48	-o,o2	± 0	+1
o,4mg (n=9)	+ 1	-o,12	-o,4o	+o,o8	-177	±0
	-26	+o,81	+o,25	+o,88	-128	+6
	+1o	-o,36	-o,18	-o,46	+ 6o	-5
	+31	-1,35	-o,84	-1,o1	- 16	+1
	+19	-1,67	-1,23	-o,86	-198	-4
	- 9	-o,12	-o,11	-o,o4	-1o3	+1
	+17	-o,78	-o,49	-o,34	-138	±0
	+52	-o,88	-o,73	-o,5o	-184	+3
	-11	-o,23	-o,16	+o,18	-15o	+1
o,6mg (n=4)	+13	-o,46	-o,19	-o,13	-1oo	-1
	-11	+1,o3	+o,95	+o,13	+ 55	-4
	-1o	+o,59	+o,16	+o,3o	- 38	+2
	-1o	+o,29	-o,o6	+o,53	- 76	-1
1 mg (n=4)	+23	-o,56	-o,42	+o,32	- 39	-1
	- 8	+2,27	+1,68	+o,83	+ 91	±0
	- 2	+o,o7	-o,o4	+o,61	- 2	-3
	+49	-o,74	-o,58	-o,25	- 2	+2
Mittel-werte (n=18)	+6,9	-o,1o	-o,1o	+o,o1	- 64	-o,1

Bemerkenswert war, daß die Vitalkapazität und die exspiratorische Sekundenkapazität durchschnittlich nach LB 46 ein wenig verbessert waren. Als Folge einer nach LB 46 erwarteten Tonuszunahme der Bronchialmuskulatur hätte man eher eine Verschlechterung besonders des exspiratorischen Atemstoßes annehmen müssen.
Die Mittelwerte der wichtigsten spirographischen und atemmechanischen Meßergebnisse sind in Tabelle 3 zusammengefaßt.

Tabelle 3. Mittelwerte einiger spirographischer und atemmechanischer Größen vor und nach LB 46 sowie 5 Minuten und 3o Minuten nach der Injektion bei 18 gesunden Personen

	vor	sofort n.	5 Min.n.	3o Min.n.
Compliance (% d.Norm)	83,o	83,5	88,8	89,9
totale Atemarbeit (gcm/ml)	2,78	2,87	2,75	2,68
elastische Atemarbeit (gcm/ml)	1,86	1,79	1,68	1,75
viskose Atemarbeit (gcm/ml)	1,74	1,9o	1,87	1,76
Atemminutenvolumen(l/min)	9,141	8,314	8,788	8,128
Vitalkapazität (% d.Norm)	1o7,7			11o,5
exspiratorische Sekundenkapazität (% d.VK)	74,5			75,2

Bei der statistischen Auswertung fand sich in der Gruppe der mit o,4 mg LB 46 behandelten Personen eine schwachsignifikante Abnahme der totalen Atemarbeit 5 Minuten nach der Injektion von LB 46. Eine signifikante Abnahme der elastischen Atemarbeit wurde sofort nach, 5Minuten und 3o Minuten nach LB 46 errechnet. Die übrigen Änderungen waren nicht signifikant.

Tabelle 4. Aus 4 verschiedenen Dosis-Gruppen errechnete Mittelwerte der totalen Atemarbeit (gcm/ml), elastischen Atemarbeit (gcm/ml) und der viskösen Atemarbeit (gcm/ml) vor der Behandlung mit LB 46 und die entsprechenden mittleren Differenzen sofort nach, 5 Minuten und 3o Minuten nach LB 46.
Signifikanzberechnung auf dem 5 %-Niveau (+), dem 1 %-Niveau (++) und dem o,1 %-Niveau (+++) nach der t-Verteilung.

		Mittelwert vor LB 46	mittlere Differenz nach LB 46		
			sofort n.	5 Min.n.	3o Min.n.
o,2mg (n=1)	W tot	1,68	+o,12	-o,12	+o,32
	W el	o,85	+o,12	+o,21	+o,48
	W visc	1,16	+o,o4	-o,11	-o,o2
o,4mg (n=9)	W tot	2,96	-o,19	-o,25(+)	-o,47
	W el	1,8o	-o,28(+)	-o,26(+)	-o,48(+)
	W visc	2,15	-o,o5	-o,o7	-o,19
o,6mg (n=4)	W tot	2,77	+o,76	+o,26	+o,34
	W el	2,15	+o,33	-o,12	+o,19
	W visc	1,39	+o,5o	+o,39	+o,18
1 mg (n=4)	W tot	2,69	+o,o2	+o,17	+o,27
	W el	1,93	-o,o8	+o,o1	+o,16
	W visc	1,34	+o,32	+o,32	+o,38
Gesamt (n=18)	W tot	2,78	+o,o8	-o,o4	-o,o9
	W el	1,86	-o,o8	-o,14	-o,1o
	W visc	1,74	+o,16	+o,13	+o,o2

2) Bronchitis

Bei der zweiten, 25 Fälle enthaltenden Gruppe handelte es sich um Patienten mit Bronchitis bei gleichzeitig mehr oder weniger stark ausgeprägter Bronchospastik und/oder Emphysem.
Wie bei Asthmatikern wäre zumindest bei einem Teil dieser Fälle theoretisch mit einer eindeutigen Zunahme des Bronchospasmus nach Beta-Rezeptorenblockade zu rechnen gewesen, da auch bei der spastischen Bronchitis ein labiler Bronchomotorentonus vorherrscht.
Die von uns festgestellten Reaktionen der Lungenfunktion auf die Behandlung mit LB 46 zeigten aber keine einheitliche Tendenz. Auch eine dosisabhängige Reaktionsverstärkung konnten wir in dem von uns gewählten Dosenbereich nicht feststellen. Dagegen fiel ein deutlicher Unterschied zwischen den Ergebnissen sofort nach und 3o Minuten nach Injektion von LB 46 auf. Die elastische Atemarbeit, viskose Atemarbeit und totale Atemarbeit wurde sofort nach LB 46 auffällig häufiger erhöht gefunden als 3o Minuten nach der Injektion, daß man auf eine rasch einsetzende Gegenregulation des Organismus schließen könnte.
Abb. 2 zeigt die Atemschleifen eines Patienten, bei dem nach der Behandlung mit LB 46 eine deutliche Zunahme der viskösen Atemarbeit festzustellen war, die sich 3o Minuten nach der Injektion bereits wieder spontan etwas vermindert hatte ohne Verringerung des Respirationsvolumens. Durch Inhalation mit Alupent(R) gelang dann die Reduktion der viskösen Atemarbeit auf den Ausgangswert.

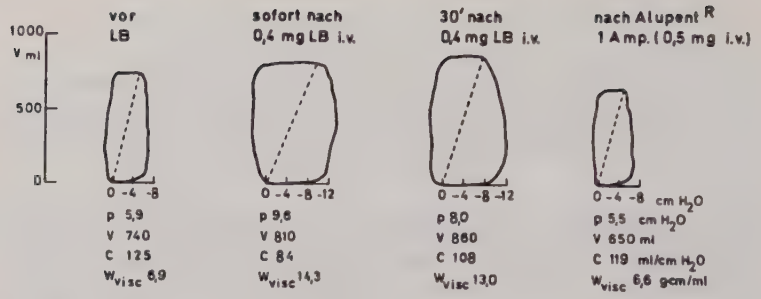

Abb. 2. Atemschleifen eines Patienten mit Bronchitis. Sofort nach LB 46 Anstieg der viskösen Atemarbeit um mehr als das Doppelte. 3o Minuten nach der Injektion leichte spontane Abnahme der viskösen Atemarbeit. Nach Inhalation mit Alupent(R) war die Ausgangssituation fast wiederhergestellt.
(p = Oesophagusdruck, V = Atemzugvolumen,
C = Compliance, W visc = visköse Atemarbeit.)

Die statistische Auswertung ergab insgesamt keine signifikant vermehrte Atemarbeit.
Gegenüber der erwarteten Zunahme überwog die Abnahme der Atemarbeit, die zum Zeitpunkt 3o Minuten post injectionem sogar signifikant war (W el, W visc und W tot !).
5 Minuten nach der Injektion hatte nur die elastische Atemarbeit signifikant abgenommen.
Die Ergebnisse der Signifikanzrechnung sind in Tabelle 5 zusammengefaßt. (Tabelle 5)

In einer weiteren Signifikanzrechnung faßten wir die Meßergebnisse der Gesunden und die der Patienten mit Bronchitis in Dosis-Gruppen zusammen. Dabei errechnete sich einmal eine signifikante Zunahme der viskösen Atemarbeit sofort nach der Injektion von LB 46. 5 Minuten und 3o Minuten post injectionem waren die Abweichungen nicht mehr signifikant. (Tabelle 6)

Tabelle 5. Aus 4 verschiedenen Dosis-Gruppen errechnete Mittelwerte der totalen Atemarbeit (gcm/ml), der elastischen Atemarbeit (gcm/ml) und der viskösen Atemarbeit (gcm/ml) vor der Behandlung mit LB 46 und die entsprechenden mittleren Differenzen sofort nach, 5 Minuten und 3o Minuten nach LB 46 bei insgesamt 25 Patienten mit Bronchitis. Signifikanzberechnung auf dem 5 %-Niveau (+), dem 1 %-Niveau (++) und dem o,1 %-Niveau (+++) nach der t-Verteilung.

		Mittelwert vor LB 46	mittlere Differenz nach LB 46		
			sofort n.	5 Min.n.	3o Min.n.
o,2mg (n=6)	W tot	5,49	-o,58	-o,5o	-1,25
	W el	2,92	-o,43	-o,39(+)	-o,85
	W visc	4,64	-o,4o	-o,36	-o,86
o,4mg (n=9)	W tot	7,3o	+o,39	-o,62	-1,68
	W el	3,46	+o,o6	-o,31	-o,91(+)
	W visc	6,38	+o,53	-o,5o	-1,38
o,6mg (n=6)	W tot	5,25	+o,19	+o,o8	-o,65
	W el	3,3o	-o,o5	-o,28	-o,83
	W visc	3,75	+o,1o	+o,12	-o,26
1 mg (n=4)	W tot	7,81	-o,99	-o,83	-1,94
	W el	4,64	-o,66	-o,94	-1,52
	W visc	5,89	-o,71	-o,26	-1,32
Gesamt (n=25)	W tot	6,46	-o,12	-o,47	-1,43(++)
	W el	3,48	-o,21	-o,44(++)	-1,o1(+++)
	W visc	5,25	+o,o1	-o,29	-1,o2(+)

Tabelle 6. Aus 4 verschiedenen Dosis-Gruppen errechnete Mittelwerte der totalen Atemarbeit (gcm/ml), der elastischen Atemarbeit (gcm/ml) und der viskösen Atemarbeit (gcm/ml) vor der Behandlung mit LB 46 und die entsprechenden mittleren Differenzen sofort nach, 5 Minuten und 3o Minuten nach LB 46 bei insgesamt 43 Personen (18 Gesunde und 25 Bronchitiker).
Signifikanzberechnung auf dem 5 %-Niveau (+), dem 1 %-Niveau (++) und dem o,1 %-Niveau (+++) nach der t-Verteilung.

		Mittelwert vor LB 46	mittlere Differenz nach LB 46		
			sofort n.	5 Min.n.	3o Min.n.
o,2mg (n=7)	W tot	4,94	-o,48	-o,45	-1,o2
	W el	2,63	-o,35	-o,31	-o,66
	W visc	4,14	-o,34	-o,32	-o,74
o,4mg (n=18)	W tot	5,13	+o,1o	-o,43	-1,o8(+)
	W el	2,63	-o,11	-o,28	-o,66(++)
	W visc	4,27	+o,24	-o,29	-o,79
o,6mg (n=1o)	W tot	4,26	+o,42	+o,15	-o,26
	W el	2,84	+o,1o	-o,22	-o,42
	W visc	2,8o	+o,26(+)	+o,23	-o,o8
1 mg (n=8)	W tot	5,25	-o,49	-o,33	-o,84
	W el	3,29	-o,37	-o,47	-o,68
	W visc	3,62	-o,2o	-o,o3	-o,47

Die in der Bronchitis-Gruppe am wenigsten erwartete Abnahme der viskösen Atemarbeit, die 3o Minuten nach der Injektion von LB 46 signifikant war auf dem 5 % - Niveau, kann jedoch nicht in allen Fällen als Folge einer nachlassenden Obstruktion angesehen werden, sondern muß vielmehr unter Berücksichtigung von Atemfrequenz und Atemzugvolumen ausgewertet werden. Die viskose Atemarbeit ist nämlich nicht nur vom Bronchomotorentonus, sondern auch von der Luftströmungsgeschwindigkeit abhängig, die sich aus der pro Zeiteinheit ventilierten Atemluft ergibt.
Wir konnten dementsprechend in 22 von 25 Fällen eine Erniedrigung des Atemminutenvolumens 3o Minuten nach der Injektion von LB 46 feststellen. Allerdings war diese Erniedrigung in vielen Fällen sehr gering, daß die Erklärung für die Abnahme der viskösen Atemarbeit durch Minutenvolumenverminderung in diesen Fällen nicht ganz ausreicht.
Die Mittelwerte der Abweichungen von Atemzugvolumen, Atemfrequenz und visköser Atemarbeit unter Berücksichtigung der jeweils verabreichten Dosis von LB 46 sind in Tabelle 7 zusammengefaßt und zum Vergleich der Ergebnisse aus den Gruppen der Gesunden und der Bronchitiker in Diagrammen in Abb. 3 dargestellt.
Es ist darin zu erkennen, daß in der Bronchitis-Gruppe die durchschnittliche viskose Atemarbeit auf Kosten des Respirationsvolumens abnimmt. Bei den Gesunden zeigen dagegen die mittleren Abweichungen der viskösen Atemarbeit und des Atemvolumens keinen so deutlich gleichgerichteten Verlauf und auch nur geringere Abweichungen vom Ausgangs - wert, als es bei den Bronchitikern beobachtet werden konnte.

Tabelle 7. Aufstellung der Mittelwerte von viskoser Atemarbeit(W visc), Respirationsvolumen (V) und Atemfrequenz(f/min) bei 18 Gesunden (a) und 25 Patienten mit Bronchitis (b) unter Berücksichtigung der verabreichten Dosis von LB 46.

			W visc gcm/ml	V ml	f/min
o,2mg	(a)n=1	vor	1,16	454	16
		sofort n.	1,2o	44o	16
		5 Min.n.	1,o5	42o	16
		3o Min.n.	1,14	454	17
	(b)n=6	vor	4,64	531	19
		sofort n.	4,23	481	2o
		5 Min.n.	4,27	489	18
		3o Min.n.	3,74	439	19
o,4mg	(a)n=9	vor	2,15	6oo	16
		sofort n.	2,o9	525	16
		5 Min.n.	2,o9	53o	17
		3o Min.n.	1,92	486	16
	(b)n=9	vor	6,38	659	17
		sofort n.	6,92	628	18
		5 Min.n.	5,93	6o8	18
		3o Min.n.	5,o5	55o	18
o,6mg	(a)n=4	vor	1,39	568	21
		sofort n.	1,89	574	2o
		5 Min.n.	1,78	538	2o
		3o Min.n.	1,59	528	2o
	(b)n=6	vor	3,75	684	15
		sofort n.	3,83	656	15
		5 Min.n.	3,89	652	16
		3o Min.n.	3,22	521	15
1 mg	(a)n=4	vor	1,34	575	17
		sofort n.	1,66	532	16
		5 Min.n.	1,66	597	17
		3o Min.n.	1,72	587	16
	(b)n=4	vor	5,89	717	15
		sofort n.	5,19	655	16
		5 Min.n.	5,64	654	16
		3o Min.n.	4,58	595	18

Fortsetzung von Tabelle 7.

			W visc gcm/ml	V ml	f/min
Gesamt	(a)n=18	vor	1,74	579	17
		sofort n.	1,9o	533	17
		5 Min.n.	1,87	552	18
		3o Min.n.	1,76	516	17
	(b)n=25	vor	5,25	645	17
		sofort n.	5,26	564	17
		5 Min.n.	5,32	6o1	17
		3oMin.n.	4,22	519	18

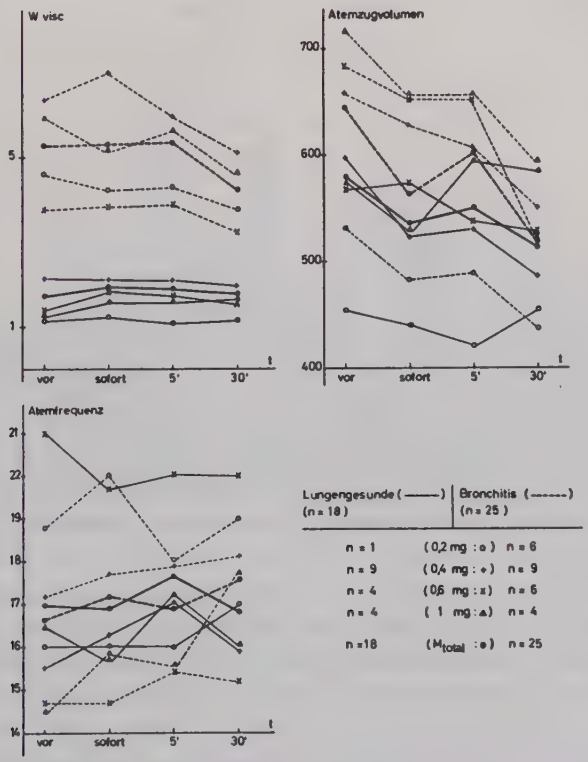

Abb.3. Mittelwerte von viskö ser Atemarbeit, Atemzugvolumen und Atemfrequenz in den verschiedenen Dosis-Gruppen bei 18 Gesunden und 25 Bronchitikern.
Bei den Patienten mit Bronchitis ist hier die durch - schnittliche Verminderung der viskösen Atemarbeit bei Abnahme des Atemminutenvolumens (vermindertes Atemzug- volumen und/oder Atemfrequenzsenkung) deutlich zu erkennen.

Ein weiterer Indikator für die Veränderungen des Bronchotonus ist die exspiratorische Sekundenkapazität. Hier stellten wir meist nur geringe Abweichungen vom Ausgangswert fest. In einigen Fällen war der Tiffeneau-Wert sogar verbessert, was durchaus gegen eine Zunahme des Bronchospasmus nach der Behandlung mit LB 46 spricht. In Abb. 4 sind die Meßergebnisse des Tiffeneau-Testes zum Vergleich nebeneinander aufgeführt.

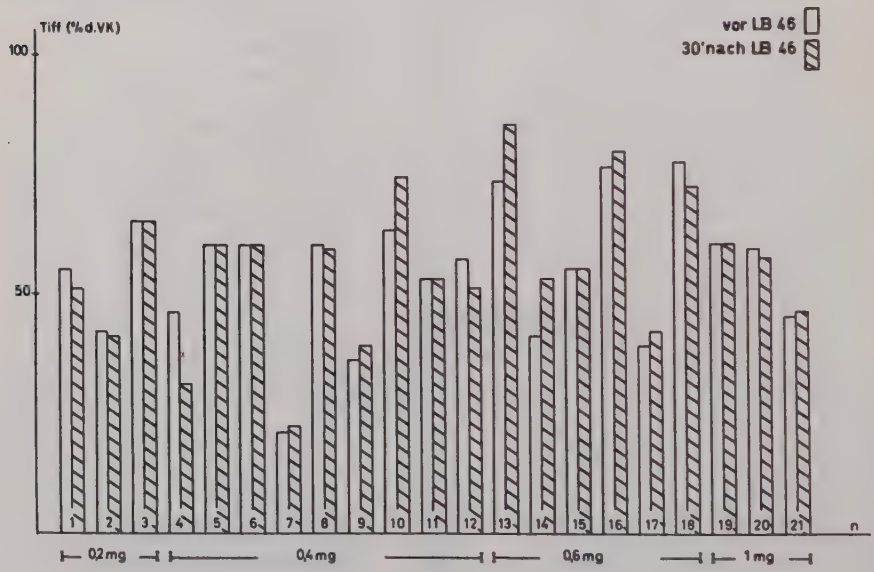

Abb. 4. Ergebnisse von 21 Messungen des exspiratorischen Atemstoßes bei Patienten mit Bronchitis vor LB 46 (weiße Säulen) und 3o Minuten nach LB 46 (schraffierte Säulen).

Als weitere Möglichkeit zur Erfassung einer eventuellen, durch LB 46 induzierten bronchialen Obstruktion errechneten wir aus Vitalkapazität und exspiratorischem Atemstoß (jeweils in % der Norm) den sogenannten Luftströmungsindex (12,15).
Der normale Index errechnet sich als 1 ! Werte darüber sprechen für restriktive Ventilationsstörungen, und Werte

darunter deuten auf obstruktive Ventilationsstörungen hin. Theoretisch wäre also nach der Behandlung mit LB 46 eine weitere Erniedrigung des Index zu erwarten. Daß die Veränderungen jedoch keineswegs einheitlich waren, zeigt Abb. 5.

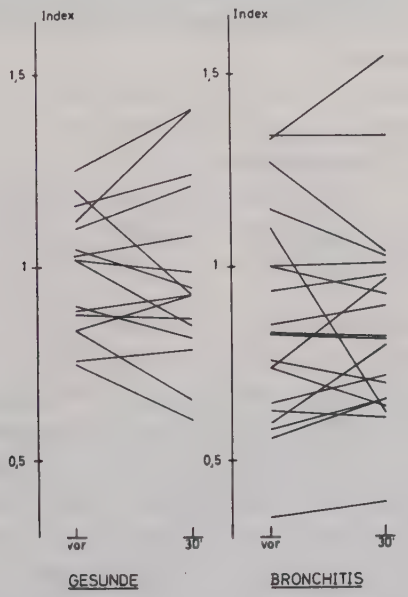

Abb. 5. Luftströmungsindex (Tiff % d.Norm/VK % d.Norm) bei 16 Gesunden und 19 Bronchitikern vor und 30 Minuten nach der Behandlung mit LB 46. Normale Ventilationsverhältnisse : Index = 1 ! Restriktive Ventilationsstörungen : Index > 1 ! Obstruktive Ventilationsstörungen : Index < 1 ! Die Ergebnisse zeigen keine einheitliche Erniedrigung des Index nach der Behandlung mit LB 46.

Warum sich in manchen Fällen der Index mehr in den Bereich der normalen Ventilationsverhältnisse verschiebt, ist schwer zu erklären. Als bekannte Fehlerquelle käme immerhin eine ungleichmäßige Mitarbeit der untersuchten Patienten in Frage.

3) Asthma bronchiale

Übereinstimmend mit anderen Veröffentlichungen (16,26, 29,35) konnten wir auch bei LB 46 feststellen, daß eine Beta-Rezeptorenblockade bei Asthmatikern, die unter einer besonders labilen Bronchomotorik zu leiden haben, nicht ungefährlich ist.
In 2 von 5 Fällen trat sofort nach der Injektion von LB 46 -im einen Fall o,2 mg, im anderen Fall 1 mg- ein erheblicher Bronchospasmus auf.
Bei der mit o,2 mg LB 46 behandelten Patientin zwang die Schwere des Asthma-Anfalls zur Unterbrechung der Untersuchung nach 5 Minuten und zur Behandlung mit Alupent(R).

Die Auswertung der sofort nach der Injektion von LB 46 geschriebenen Atemschleifen ergab einen paradox anmutenden Abfall der viskösen Atemarbeit. Verständlich wird dieses Ergebnis jedoch, wenn man die ebenfalls starke Erniedrigung des Atemzugvolumens auf nur 15o ml beachtet. Bei fast fehlender Luftströmung sind selbstverständlich auch keine größeren Strömungswiderstände zu erwarten.
Nach 12 Atemzügen und 2 Ampullen Alupent(R) stieg das Respirationsvolumen auf etwas mehr als den Ausgangswert an und hatte erwartungsgemäß gleichzeitig eine erhöhte viskose Atemarbeit zur Folge.
Siehe dazu auch das Spirogramm und die Atemschleifen in Abb.6 !

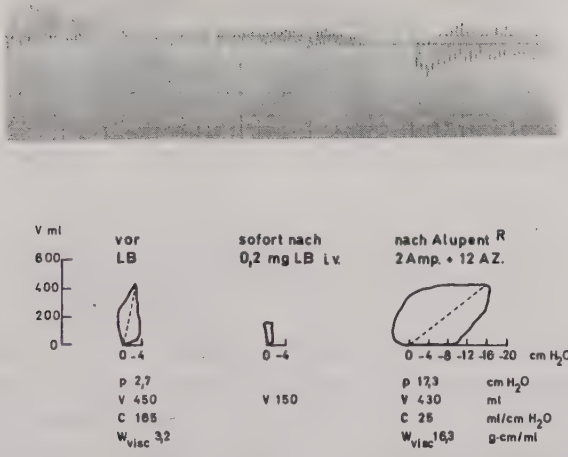

Abb.6. Spirogramm und Atemschleifen einer Patientin, die nach intravenöser Injektion von o,2 mg LB 46 einen Asthma-Anfall erlitt und bei einer massiven Erniedrigung des Atemzugvolumens auf 15o ml ungefähr nur die Totraumventilation behielt. Durch Inhalation und Injektion von Alupent(R) konnte eine ausreichende Ventilation wiederhergestellt werden. Die stark verbreiterte Atemschleife nach der Behandlung mit Alupent(R) zeigt, daß der Bronchospasmus nicht vollständig rückgängig gemacht werden konnte.

Bei der zweiten Patientin, die nach intravenöser Injektion von 1 mg LB 46 einen Asthma-Anfall bekam, war das Atemzugvolumen nur gering abgesunken, die visköse Atemarbeit erwartungsgemäß gleichzeitig um mehr als das Doppelte angestiegen. Nach 15 Minuten wurde durch 24 Atemzüge Alupent(R) der Anfall unterbrochen. (Siehe Abb.7)

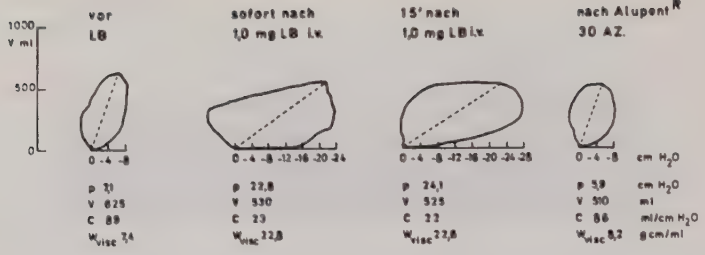

Abb.7. Atemschleifen einer Patientin, bei der durch 1 mg LB 46 ein Asthma-Anfall ausgelöst wurde. Die erheblich verbreiterten Atemschleifen nach LB 46 lassen die starke Zunahme der viskösen Atemarbeit erkennen. Durch Inhalation mit Alupent(R) wurde die Ausgangssituation fast wiederhergestellt.

Auch in zwei weiteren Fällen war die Abhängigkeit der Änderungen der viskösen Atemarbeit vom jeweiligen Atemminutenvolumen deutlich zu erkennen. Einmal stieg die viskösе Atemarbeit bei gleichbleibendem Volumen auf das Doppelte an, um dann gleichzeitig mit abnehmendem Atemminutenvolumen auch abzufallen. Im anderen Fall steigerte sich die viskösе Atemarbeit nur gering bei deutlicher Verminderung des Volumens, stieg dann aber bei erneuter Volumenzunahme ebenfalls an.

Nicht erklärlich erscheint dagegen der fünfte Fall in dieser Gruppe, bei dem es zunächst mit abnehmendem Atemminutenvolumen zu einem Anstieg der viskösen Atemarbeit kam, dann aber trotz weiterer Zunahme des Volumens die viskösе Arbeit abnahm.

Die Veränderungen der viskösen Atemarbeit in diesen 5 Fällen sind in Abb.8 dargestellt.

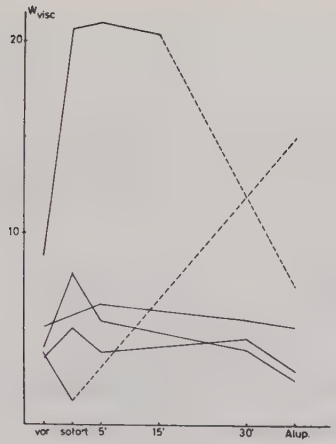

Abb.8. Visköse Atemarbeit bei 5 Patienten mit Asthma bronchiale vor und nach intravenöser Injektion von LB 46 und nach der Behandlung mit Alupent(R). Die gestrichelten Linien verbinden die letzten Messungen im Asthma-Anfall mit den Ergebnissen nach Alupent(R). Die Zwischenwerte konnten wegen der Schwere der Asthma-Anfälle nicht registriert werden.

4) Kreislaufreaktionen

Im Gegensatz zu den unterschiedlichen Veränderungen der spirographischen und atemmechanischen Größen konnten wir ein fast einheitliches Verhalten von Herzfrequenz und Blutdruck beobachten.
Bei 52 Kreislaufuntersuchungen trat mit Ausnahme von 3 Fällen eine Erniedrigung der Herzfrequenz ein, die schon sofort nach der intravenösen Injektion von LB 46 zu verzeichnen war und sich in fast allen Fällen bis zum Ende der Untersuchung 3o Minuten post injectionem noch leicht verstärkte. Die Frequenzänderung war am stärksten bei vor der Behandlung bestehender Tachycardie.
Die mittlere prozentuale Herzfrequenzänderung, bezogen auf den Ausgangswert, betrug 3o Minuten nach der Injektion von LB 46 -12,o % bei o,2 mg LB 46, -13,5 % bei o,4 mg LB 46, -14,2 % bei o,6 mg LB 46 und -16,8 % bei 1 mg LB 46.
Diese Ergebnisse lassen eine dosisabhängige Wirkungszunahme vermuten. Die drei Ausnahmen, bei denen eine leichte Frequenzsteigerung nach LB 46 zu verzeichnen war, hatten Ausgangsfrequenzen von 68/min und 7o/min.
In diesem Zusammenhang wollen wir nochmals daran erinnern, daß die Kreislaufkontrollen und die Lungenfunktionsprüfungen gleichzeitig nebeneinander ablaufen mußten und ein durch Aufregung oder Anstrengung gestörtes Verhalten der Pulsfrequenz nicht auszuschließen ist. Da aber trotzdem bis auf die genannten Ausnahmen eine Frequenzsenkung eintrat, ist hier die eindeutige Wirkung von LB 46, auch schon in niedrigem Dosenbereich, nicht zu übersehen.

Die Blutdruckveränderungen bestanden meistens in leichter Senkung des systolischen Wertes. In 8 Fällen änderte sich der systolische Druck nicht, und in 6 Fällen war ein leichter Druckanstieg zu beobachten.

Die Blutdruckamplitude wurde in fast allen Fällen kleiner. Meistens durch geringere Abnahme des diastolischen als des systolischen Wertes, oft aber auch durch gleichbleibenden oder leicht ansteigenden diastolischen Druck bei Senkung des systolischen Wertes.
In 4 Fällen mit hypertonen Ausgangswerten wurde eine größere Differenz 3o Minuten nach der Injektion erreicht.

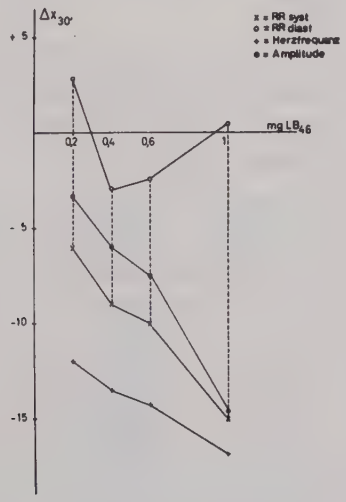

Abb.9. Mittlere Differenz von Herzfrequenz, systolischem und diastolischem Blutdruck und Blutdruckamplitude in den verschiedenen Dosis-Gruppen 3o Minuten nach der Injektion von LB 46.
Die Blutdruckamplitude wird mit steigender Dosis kleiner durch geringere Senkung des diastolischen als des systolischen Wertes. Mit der gleichzeitigen Herzfrequenzsenkung entsprechen die Ergebnisse einer dosisabhängigen Abnahme des Herzzeitvolumens.

Die mittlere Abweichung der Blutdruckwerte vom Ausgangswert betrug 3o Minuten nach der intravenösen Injektion von LB 46 -6,1/+2,8 bei o,2 mg LB 46, -9/-3 bei o,4 mg LB 46,

-1o/-2,5 bei o,6 mg LB 46 und-15/+o,4 bei 1 mg LB 46. Auch hier scheint eine Dosisabhängigkeit zu bestehen, da mit steigender Dosis eine stärkere mittlere Senkung des systolischen Blutdrucks zu sehen war.

Die Mittelwerte von Herzfrequenz, Blutdruck und Blutdruckamplitude in den verschiedenen Dosis-Gruppen während des Untersuchungsverlaufs sind in Tabelle 8 zusammengefaßt.

Tabelle 8. Mittelwerte von Herzfrequenz (f/min), Blutdruck (mm Hg) und Blutdruckamplitude (mm Hg) in den verschiedenen Dosis-Gruppen während des Untersuchungsablaufs.

		Frequenz f/min	Blutdruck mm Hg	Amplitude mm Hg
o,2 mg (n = 9)	vor	88	138/96	42
	sofort n.	85	137/98	39
	5 Min.n.	81	131/97	34
	1o Min.n.	79	133/99	34
	15 Min.n.	8o	134/98	36
	2o Min.n.	81	134/98	36
	25 Min.n.	79	133/96	37
	3o Min.n.	78	132/97	35
o,4 mg (n =2o)	vor	89	141/97	44
	sofort n.	81	136/94	42
	5 Min.n.	78	135/95	4o
	1o Min.n.	77	135/93	4o
	15 Min.n.	77	134/94	4o
	2o Min.n.	77	132/93	39
	25 Min.n.	77	13o/93	37
	3o Min.n.	76	131/94	37
o,6 mg (n =12)	vor	1o4	144/98	46
	sofort n.	89	139/99	4o
	5 Min.n.	87	138/1oo	38
	1o Min.n.	88	135/98	37
	15 Min.n.	86	136/98	38
	2o Min.n.	87	135/97	38
	25 Min.n.	86	133/95	38
	3o Min.n.	87	134/96	38

Fortsetzung von Tabelle 8.

		Frequenz f/min	Blutdruck mm Hg	Amplitude mm Hg
1 mg	vor	88	147/86	61
(n =11)	sofort n.	74	14o/86	54
	5 Min.n.	71	139/86	53
	1o Min.n.	72	133/87	46
	15 Min.n.	73	135/87	48
	2o Min.n.	71	13o/85	45
	25 Min.n.	7o	127/83	44
	3o Min.n.	71	13o/84	46

Nebenwirkungen nach intravenöser Behandlung mit LB 46 wurden nur in Form von leichteren subjektiven Beschwerden wie Kopfschmerzen, leichtes Schwindelkeitsgefühl, leichte Übelkeit, Schweißausbruch und Müdigkeit beobachtet.

(D) Diskussion der Ergebnisse

In Veröffentlichungen über Behandlungsversuche mit Beta-Rezeptorenblockern wurde einheitlich bei obstruktiven Ventilationsstörungen eine deutliche Verschlechterung der Lungenfunktion unter Beta-Rezeptorenblockade beschrieben (16,26,29,35).
Diese Ergebnisse stützten sich allerdings meistens nur auf die Überprüfung von Vitalkapazität und exspiratorischer Sekundenkapazität oder Atemgrenzwert, während die Atemarbeit nur selten untersucht und ausgewertet wurde (16,35).

R.S.McNeill untersuchte 1964 die Wirkung von Propranolol auf die exspiratorische Sekundenkapazität bei Patienten mit obstruktiven Ventilationsstörungen (26) und stellte eine deutliche Abnahme des Tiffeneau-Wertes als Zeichen einer zunehmenden bronchialen Obstruktion nach Beta-Rezeptorenblockade fest.
Bei Lungengesunden fand er 1966 eine wesentlich geringere Beeinflussung des Tiffeneau-Wertes durch Propranolol-Behandlung als bei Patienten mit Asthma bronchiale, bei denen zum Teil schwere Asthma-Anfälle ausgelöst wurden (25).

Auch G.Zaid et al. betonten die Gefahr der Beta-Rezeptorenblockade bei Asthmatikern, die mit einem signifikanten Abfall der exspiratorischen Sekundenkapazität auf die intravenöse Behandlung mit Propranolol reagierten (36).
Bei zwei weiteren Asthmatikern provozierten die Verfasser durch Propranolol einen schweren Bronchospasmus.

J.Meier und Mitarbeiter untersuchten die Veränderungen von Vitalkapazität und Atemgrenzwert bei Asthmatikern und Patienten mit spastischer Bronchitis nach peroraler Behandlung mit Propranolol und stellten eine signifikante Ver-

minderung dieser Größen fest, die nach abschließender Inhalation von Alupent(R) wieder rückgängig gemacht werden konnte (29). Die Veränderungen der Werte waren um so ausgeprägter, je stärker die bronchiale Obstruktion vor der Behandlung war. Da sich die durch Propranolol verstärkten Ventilationsstörungen durch Inhalation von Alupent(R) wieder beheben ließen, ohne daß Blutdruck und Herzfrequenz dadurch ungünstig beeinflußt wurden, wiesen die Autoren darauf hin, daß auf Grund einer verschiedenen Dosis-Wirkungsbeziehung in Herz und Lunge auch bei Patienten mit obstruktiven Ventilationsstörungen unter Schutz von Adrenalin-Derivaten (z.B. Alupent(R)) eine beta-adrenolytische Behandlung möglich ist.

R. Wettengel und H. Fabel stellten 1969 bei Untersuchungen der Wirkung von Aptin(R) und Dociton(R) auf die Bronchomotorik von Gesunden und Patienten mit obstruktiven Ventilationsstörungen unterschiedliche Reaktionsbereitschaft je nach der bronchialen Ausgangssituation fest (35). Ihre Untersuchungen stützten sich neben der Messung von Vitalkapazität und exspiratorischer Sekundenkapazität auch auf die planimetrische Bestimmung der viskösen Atemarbeit. Nach beiden Präparaten wurde eine Zunahme der viskösen Atemarbeit und eine Abnahme von Vitalkapazität und exspiratorischer Sekundenkapazität festgestellt, die um so stärker war, je ausgeprägter die bronchiale Obstruktion vor der Behandlung war.

J. Hamm und Mitarbeiter untersuchten die Veränderungen spirometrischer und atemmechanischer Ventilationsgrößen nach Beta-Rezeptorenblockade mit Kö 592 (Doberol(R)) (16). Auch dieses Präparat bewirkte eine Zunahme der Bronchokonstriktion, besonders bei Asthmatikern, die in mehreren Fällen mit einem Asthma-Anfall reagierten.
Die viskose Atemarbeit, die durch Planimetrie der Atemschleifen bestimmt wurde, war der bedeutendste Indikator

für die Veränderungen der Strömungswiderstände, die sich nach dem Zustand der Bronchomotorik richten. Es wurde bei Asthmatikern und bei Patienten mit spastischer Bronchitis eine signifikante Zunahme der viskösen Atemarbeit festgestellt.

Auch nach unseren Untersuchungsergebnissen mit LB 46 muß für Asthmatiker eine besondere Vorsicht bei der beta-adrenolytischen Behandlung gefordert werden, da es hier leicht zu einer akuten Bronchokonstriktion kommen kann, und sich diese Komplikation im Einzelfall nicht voraussehen läßt. Auch die noch tolerable Dosis ist in dieser Krankheitsgruppe verschieden und nicht im voraus zu erkennen. So wurde zum Beispiel bei einem unserer Fälle schon nach der minimalen Dosis von 0,2 mg LB 46 ein Asthma-Anfall ausgelöst.
Die beiden beschriebenen Asthma-Anfälle ließen sich durch Alupent(R) rasch beseitigen, daß bedrohliche Situationen vermieden werden konnten. Es sollte darum kein Asthmatiker ohne bereitliegende Antagonisten mit LB 46 behandelt werden.

Ähnlich wie es in einem Fall aus der Untersuchungsreihe mit Doberol(R) beschrieben wurde (16), beobachteten wir bei einem unserer Asthmatiker einen unverständlich erscheinenden Abfall der viskösen Atemarbeit nach kurzfristigem Anstieg, obwohl das Atemminutenvolumen (somit auch die Luftströmungsgeschwindigkeit) nach anfänglicher Verminderung wieder zunahm. Allerdings erreichte das Atemminutenvolumen den Ausgangswert nicht ganz bei gleichzeitig etwas über dem Ausgangswert liegender viskoser Atemarbeit, daß effektiv doch eine leichte Zunahme der Strömungswiderstände zu erkennen war. Im Vergleich zu den anderen Ergebnissen erschien diese Veränderung aber sehr gering und entsprach nicht den Vorstellungen von der Reaktion eines Asthmatikers auf Beta-Rezeptorenblockade.

Möglicherweise wirkte LB 46 hier günstig durch eine zentral-sedierende Eigenschaft (worauf die in mehreren Fällen genannte Müdigkeit und Ausgeglichenheit hinweist), die bei psychisch labilen Patienten mit oft emotionell ausgelösten Asthma-Anfällen die direkte bronchomotorische Wirkung durch eine übergeordnete, sedierende Wirkung abschwächt und die bei Asthmatikern erhöhte bronchospastische Bereitschaft dadurch vermindert.

Bei den anderen Asthmatikern ließ sich die Abnahme der viskösen Atemarbeit eindeutiger durch die Verminderung des Atemminutenvolumens erklären.
Es muß also betont werden, daß die viskös Atemarbeit als Parameter für obstruktive Ventilationsstörungen nicht isoliert bewertet werden darf, sondern auf Grund der starken Beeinflussung durch Atemvolumen und Atemfrequenz strenggenommen nur unter Berücksichtigung des Atemminutenvolumens aussagefähig ist.
Könnten die untersuchten Personen bewußt das Atemminutenvolumen während der Untersuchung gleichmäßig halten, ließen die Veränderungen alleine der viskösen Atemarbeit eindeutigere Rückschlüsse auf die Bronchokonstriktion zu.

Das bunte Bild der Ergebnisse bei den Patienten mit Bronchitis erinnert daran, wie vielfältig verschieden die anatomischen und physiologischen Veränderungen in den Atemwegen bei dieser Krankheit sind, daß die grobe Zusammenfassung unter den einen Sammelbegriff "Bronchitis" unzulässig vereinfacht. Oft lassen sich aber diese unterschiedlichen Veränderungen klinisch gar nicht sicher erfassen, daß man auf erzwungene Unterteilungsversuche verzichten muß.
In vielen Fällen waren die Ergebnisse unkompliziert und den theoretischen Vorstellungen über die Wirkung von Beta-Rezeptorenblockern auf die Bronchialmuskulatur entsprechend.

In einigen weiteren Fällen, in denen eine Abnahme der viskösen Atemarbeit eingetreten war, ließen sich die Veränderungen durch Abnahme der Luftdurchströmung bei erniedrigtem Minutenvolumen erklären und ebenfalls noch in den Rahmen der bisherigen Vorstellungen bringen.
In einigen Fällen aber muß wohl eine tatsächliche Verbesserung der Luftströmungsverhältnisse angenommen werden, da neben verminderter viskoser Atemarbeit auch ein verbesserter Tiffeneau-Wert und ein höherer Luftströmungsindex gefunden wurde.
Als Erklärung hierfür könnte angenommen werden, daß bei diesen Patienten eine durch entzündliche Schädigung eingetretene partielle Erschlaffung der Bronchialmuskulatur vorlag, und daß es deshalb bei der durchströmenden Atemluft zu Turbulenz kommen konnte. Das führt zu einer erhöhten viskösen Atemarbeit, die eine obstruktive Ventilationsstörung vortäuschen kann.
Nach der Behandlung mit LB 46 konnte in diesen Fällen möglicherweise durch eine Tonuszunahme in der Bronchialmuskulatur eine günstigere und in allen Lungenabschnitten einheitlichere Luftströmung erreicht werden.
Es wäre aber auch möglich, daß hier ein tatsächlich verringertes Bronchiallumen durch entzündliche Schleimhautschwellung vorlag, und daß es zu einer Abnahme der Strömungswiderstände durch schleimhautabschwellende Gefäßkonstriktion nach Beta-Rezeptorenblockade kam. Es ist uns aber nicht bekannt, ob die Anzahl der Beta-Rezeptoren hier groß genug angenommen werden kann, um nach Blockade eine ausreichende Schleimhautabschwellung zu bewirken.
Diese Erklärungen können selbstverständlich auf Grund fehlender beweiskräftiger Untersuchungen nur hypothetisch sein.
Es wird außerdem schwer, die oben angeführten Vorgänge als Erklärungsmöglichkeiten auch auf die Gruppe der Lungen-

gesunden zu übertragen, bei denen man einen normalen Zustand der Bronchien annehmen muß.
In dieser Gruppe zeigte sich nämlich ebensowenig eine einheitliche Wirkungstendenz. Hier wurde zwar häufiger eine Zunahme der viskösen Atemarbeit gefunden als bei den Bronchitikern, aber wir sehen keine sinnvolle Begründung für den achtmal verbessert gefundenen Tiffeneau-Wert und den in sieben Fällen höheren Luftströmungsindex.
Vielleicht sind jedoch diese Unterschiede lediglich auf eine ungleichmäßige Mitarbeit der untersuchten Personen zurückzuführen. Die Veränderungen waren außerdem nicht groß genug, um bei der statistischen Auswertung eine Signifikanz zu ergeben.

Die Veränderungen der Compliance (in 11 Bronchitis-Fällen wurde ein verbesserter Wert gefunden bei gleichzeitig verminderter elastischer Atemarbeit) müssen unter Berücksichtigung der ventilatorischen Luftströmungsgeschwindigkeit beurteilt werden und können nicht nur als Ausdruck der histologischen Gewebebeschaffenheit angesehen werden (12,15). Man fand, daß besonders beim Lungenemphysem durch gestörte Luftverteilung in den verschiedenen Lungenabschnitten nach Zunahme des Atemminutenvolumens, somit auch der Luftströmungsgeschwindigkeit, eine Verschlechterung der Compliance eintrat.
Im umgekehrten Sinn ließe sich in unseren Untersuchungen die häufig gefundene Verbesserung der Compliance entsprechend durch Verminderung des Atemminutenvolumens erklären. Da wir aber auch in einigen Fällen trotz eines vermehrten Atemminutenvolumens eine Verbesserung der Compliance beobachteten, wäre zu überlegen, ob bei diesen Patienten vielleicht eine Abnahme des intrathoracalen Blutvolumens durch Gefäßkonstriktion bei Beta-Rezeptorenblockade eine Rolle spielt, wodurch eine tatsächliche Verbesserung der ventilatorischen Lungendehnbarkeit möglich wäre (15).

Die eindeutige Reaktion der Herzfrequenz auf LB 46, die schon in kleinen Dosen zu beobachten war, läßt auf eine gute beta-adrenolytische Wirksamkeit des Präparates schließen.
Die Blutdruckveränderungen waren gering und zeigten häufiger keine einheitliche Richtung. Ein blutdrucksenkender Effekt kommt anderen Untersuchungsergebnissen zufolge (9,2o,27) erst besonders bei Patienten mit Hypertonie und gesteigerter adrenerger Reaktionslage zur Geltung, wie auch wir in vier Fällen mit erhöhten Blutdruckausgangswerten beobachten konnten.

Auf Grund der einheitlichen Reaktionsweise der Kreislauffunktionen im Gegensatz zu dem bunten Ergebnisspektrum bei den Lungenfunktionsprüfungen könnte eine größere Affinität der Substanz zu den Kreislaufrezeptoren als zu den Bronchialrezeptoren vermutet werden.
In bezug auf die fehlende Reaktion der Herzfrequenz nach Inhalation von Alupent(R) wurden bereits Überlegungen über eine unterschiedliche Dosis-Wirkungsbeziehung in Herz und Lunge veröffentlicht.
Vielleicht würden mit höheren als den von uns gewählten Dosen eindeutigere bronchospastische Reaktionen bewirkt. Jedoch scheint angesichts der hier beobachteten Kreislaufeffekte eine wesentliche Dosiserhöhung über 1 mg LB 46 gar nicht erforderlich zu sein, da nach dieser Dosierung in allen Fällen die Frequenz auf einen normalen Bereich reduziert werden konnte.
Für die Praxis würde das bedeuten, daß mit dieser Substanz schon in kleinen Dosen günstige und ausreichende Kreislaufveränderungen erreicht werden können, ohne stärkere bronchospastische Ventilationsstörungen zu provozieren.
Als Einschränkung muß nach wie vor die nicht vorauszusehende Wirkung bei Asthmatikern mit besonders instabilem Bronchomotorentonus genannt werden.

Bei ihnen kann es auf Grund unserer Erfahrung schon nach kleinsten Dosen zur bronchospastischen Blockierung kommen. Immerhin ist auch hier durch die schnelle, auf die Bronchien begrenzte Gegenwirkung von Alupent(R) eine Behandlung möglich.
Ob bei Langzeitbehandlung mit LB 46 nach dauernder künstlicher Steigerung des Bronchotonus eine chronische Ventilationsstörung resultieren kann oder aber automatische Gegenregulationen einsetzen, ist nach unseren, auf den akuten Versuch beschränkten Untersuchungen nicht zu beurteilen.

(E) Zusammenfassung

Bei insgesamt 48 Personen wurde die Wirkung eines neuen Beta-Rezeptorenblockers mit der Versuchsbezeichnung LB 46 auf die Lungenfunktion, die Herzfrequenz und den Blutdruck untersucht.
Es wurden 18 Gesunde, 25 Patienten mit Bronchitis und 5 Asthmatiker in die Untersuchungsserie aufgenommen.

Die Kreislaufreaktionen waren einheitlich und entsprachen den von einem Beta-Rezeptorenblocker erwarteten Wirkungen weitgehend. Die Herzfrequenz wurde bereits nach 1 mg LB 46 (der in unserer Untersuchungsreihe höchsten Dosis) auf einen normalen Bereich gesenkt.

Die Lungenfunktionsänderungen waren dagegen unterschiedlich.
Zwei von fünf Asthmatikern erlitten nach der Injektion von LB 46 einen Asthma-Anfall, eine Patientin bereits nach nur 0,2 mg.
Deshalb muß auch für LB 46 die strenge Indikationsstellung zur Behandlung und die Berücksichtigung von Vorsichtsmaßnahmen (z.B. Bereithaltung von Alupent$^{(R)}$) gefordert werden. In den beiden anderen Patientengruppen waren keine einheitlichen obstruktiven Ventilationsstörungen nach LB 46 festzustellen.
Bei statistischer Auswertung wurde dagegen bei den Patienten mit Bronchitis eine signifikante Abnahme der viskösen Atemarbeit errechnet, was zunächst eine Besserung der bronchialen Obstruktion vermuten ließ. Die Verminderung der viskösen Atemarbeit konnte jedoch größtenteils durch eine gleichzeitig eingetretene Abnahme des Atemminutenvolumens erklärt werden, da diese beiden Größen voneinander abhängen.

Insgesamt war die den Beta-Rezeptorenblockern eigene bronchospastische Wirkung bei LB 46 verhältnismäßig gering ausgeprägt bei gleichzeitig ausreichender Wirkung auf die Herzfrequenz, daß bei diesem Präparat in therapeutischen Dosen eine günstige Relation zwischen erwünschten beta-adrenolytischen Kreislaufeffekten und unerwünschten bronchospastischen Nebenwirkungen gegeben zu sein scheint.

(F) Literaturverzeichnis

1) Ahlquist,R.P. : A study of adrenotropic receptors. Amer.J.Physiol.,153,586-600 (1948)

2) Bender,F. : Zum Problem der Dosierung bei der Behandlung von Sinustachycardien mit Beta-Rezeptorenblockern. Med.Welt,19, (N.F.):2481 (1968)

3) Bender,F.,Kojima,N.,Reploh,H.D. und Oelmann,G. : Behandlung tachycarder Rhythmusstörungen des Herzens durch Beta-Rezeptorenblockade des Atrioventrikulargewebes. Med.Welt,17, (N.F.):1120-1123 (1966)

4) Bollinger,A.,Gander,M. und Forster,G. : Pulsfrequenz und Leistungsfähigkeit vor und nach Beta-Rezeptorenblockade durch Propranolol. Schweiz.med.Wschr.,95,1075-1079 (1965)

5) Delius,W. : Beobachtung über die Wirkung eines Beta-Rezeptorenblockers bei vegetativen Herz- und Kreislaufstörungen. Med.Klinik,62,1128-1136 (1967)

6) Froer,K.-L.,König,E.und Grünberg,G. : Belastungsinsuffizienz des Herzens durch Beta-Rezeptoren blockierende Substanzen. Med.Klinik,64,1663-1668 (1969)

7) Gebhardt,W. : Alpha- und Beta-Rezeptoren und deren pharmakologische Beeinflussung. Med.Klinik,64,822-826 (1969)

8) Gebhardt,W.,Reindell,H.,König,K.und Büchner,Ch. : Herz- und Kreislaufdynamik nach medikamentöser Beta-Rezeptorenblockade. Verhandl.d.dtsch.Gesellschaft f.Kreislaufforschung,31,99-107 (1965)

9) Gersmeyer,E.F. und Spitzbarth,H. : Beta-Rezeptorenblockade in klinischer Pharmakologie und Therapie.
Med.Welt,18 (N.F.):764-78o (1967)

1o) Haas,H. : Selektive Sympathikolyse und Myocardfunktion.
Dtsch.med.Wschr.89,2117-2121 (1964)

11) Haas,H. und Busch,E. : Antiarrhythmische Wirkung von Verapamil und seinen Derivaten im Vergleich zu Propranolol,Pronethalol,Chinidin,Procainamid und Ajmalin.
Arzneim.-Forsch.(Drug-Res.)18,4o1-4o7 (1968).

12) Hamm,J. : Die klinische Bewertung elastischer und visköser Atemwiderstände und der Atemarbeit.
Klin.Wschr.,38,11o1-11o7 (196o)

13) Hamm,J. : Methodische Grundlagen atemmechanischer Untersuchungen in der Klinik
Klin.Wschr.,38,1o93-11o1 (196o)

14) Hamm,J. : Beziehungen zwischen Vitalkapazität und dynamischen Atemgrößen.
Münch.med.Wschr.,1o3,6o9-613 (1961)

15) Hamm,J. : Vergleichende Untersuchungen bei normaler Lungenfunktion,obstruktiven und restriktiven Ventilationsstörungen.
Zeitschr.f.klin.Med.,157,133-155 (1962)

16) Hamm,J.,Hunekohl,E. und Schmidt,A. : Wirkung eines adrenergischen Beta-Rezeptorenblockers (Kö592) auf die Atmung.
Klin.Wschr.,48,457-464 (197o)

17) Karges,O. : Beta-Rezeptorenblocker bei Angina pectoris und Herzrhythmusstörungen. Med. Klinik,64,128o-1285 (1969)

18) König,K.,Gebhardt,W.,Ullmann,H.W. und Reindell,H. : Die Veränderungen des Herzvolumens sowie einiger wichtiger spiroergometrischer Parameter nach Beta-Rezeptorenblockade. Ztschr.f.Kreislaufforschung,57,415-429 (1968)

19) Krüger,K. : Adrenergische Hemmsubstanzen.Zum Wirkungsmechanismus von Prenylamin,Iproveratril und Beta-Rezeptorenblockern. Münch.med.Wschr.,39,2227-2229 (1968)

2o) Krüger,K. : Zur medikamentösen Behandlung ergotrop-sympathikotoner Herz-Kreislaufstörungen. Med.Klinik,62,1313-1316 (1967)

21) Kutscha,W. : Zur Anwendung von Beta-Rezeptorenblokkern in der Herztherapie. Med.Welt,18,(N.F.):1639-1647 (1967)

22) Lydtin,H. : Die medikamentöse Blockade der adrenergen Beta-Rezeptoren. Dtsch.med.Wschr.,92,4o1-4o5 (1967)

23) Lydtin,H. : Beta-Rezeptorenblocker und Anästhesie. Med.Welt,2o,(N.F.):1889-1894 (1969)

24) Machtens,E. und Opitz,K. : Die Anwendung von Beta-Rezeptorenblockern zur Verhütung von Gefahren der Lokalanästhesie. Dtsch.zahnärztl.Ztschr.,22,H.2,III(1967)

25) McNeill,R.S. and Ingram,Ch.G. : Effect of Propranolol on ventilatory function. Amer.J.Cardiol.,18,473-475 (1966)

26) McNeill,R.S. : Effect of a beta-adrenergic blocking agent,Propranolol,on asthmatics. Lancet, 1964 II, 1101

27) Meesmann,W. : Klinische Erfahrungen bei der Behandlung der Angina pectoris,der Tachycardien und der hypertonen Regulationsstörungen mit Propranolol (Dociton(R)). Aus D.Haan:Beta-Rezeptorenblockade.Kreislaufbücherei,23,Steinkopff 1967

28) Meesmann,W.,Braasch,W. und Bachmann,G.W. : Die Beeinflussung der Katecholaminwirkung auf die Herzdynamik und den Herzstoffwechsel durch Propranolol(Dociton(R)) im Tierexperiment. Aus D.Haan:Beta-Rezeptorenblockade,Kreislaufbücherei,23,Steinkopff 1967

29) Meier,J.;Lydtin,H. und Zöllner,N. : Über die Wirkung von adrenergen Beta-Rezeptorenblockern auf ventilatorische Funktionen bei obstruktiven Lungenkrankheiten. Dtsch.med.Wschr.,91, 145-147 (1966)

30) Schmidt-Voigt,J.und Pecher,H. : Langzeitbehandlung mit einem Beta-Rezeptorenblocker. Fortschr.d.Med.,87, 1041-1042 (1969)

31) Sealey,B.J. : Effect of intravenous Alprenolol on ventilatory function and blood gas values in established obstructiv airways disease. Pharm.Clin.,2, 79-81 (1970)

32) Shanks,R.G. : Pharmacological studies with Propranolol.
Aus D.Haan: Beta-Rezeptorenblockade. Kreislaufbücherei, 23, Steinkopff 1967

33) Shanks,R.G., Wood,T.M., Dornhorst,A.C. and Clark,M.L. : Some pharmacological properties of a new adrenergic beta-receptor antagonist.
Nature, 212, 88-9o (196o)

34) Taylor,R.R., Johnston,C.I. and Anthony,D.J. : Reversal of Digitalis intoxication by beta-adrenergic blockade with Pronethalol.
New Engl.J.of Med., 271, 877-882 (1964)

35) Wettengel,R. und Fabel,H. : Untersuchungen über die Wirkung von Aptin(R) und Dociton(R) auf die Bronchomotorik bei Gesunden und bei Patienten mit obstruktiven Atemwegserkrankungen.
Beitr.Klin.Tuberk., 141, (Verh.ber.1968, Lungen- u.Atmungsforschg.) 19o-194 Springer 1969

36) Zaid,G. and Beall,G.N. : Bronchial response to adrenergic blockade.
New Engl.J.of Med., 275, 58o-584 (1966)

Herrn Professor Dr. J. Hamm
danke ich an dieser Stelle herzlich
für die Überlassung des Themas
und seine stete freundliche Hilfe
bei der Durchführung der Arbeit.

Lebenslauf

Am 12. Juni 1940 wurde ich als ältester Sohn des Lehrers Karl Taube und seiner Ehefrau Elisabeth, geb. Popp, während der Umsiedlung aus dem Baltikum in Leslau an der Weichsel geboren.
Nach vierjährigem Volksschulbesuch in Peesten in Oberfranken besuchte ich drei Jahre lang das humanistische Gymnasium in Kulmbach und während drei Schulklassen ein Internat bei Ansbach. Nach weiteren drei Jahren im humanistischen Gymnasium in Coburg legte ich dort 1960 die Reifeprüfung ab.
Nach eineinhalb Jahren Wehrdienst begann ich im Sommersemester 1962 mein Medizin-Studium an der Friedrich-Alexander-Universität in Erlangen, an der ich nach zwölf Semestern im Juli 1968 das Medizinische Staatsexamen bestand.
Die Medizinalassistentenzeit absolvierte ich in den Städt. Krankenanstalten in Remscheid.
Seit meiner Approbation am 1.2.1970 arbeite ich dort als Assistenzarzt in der Chirurgischen Klinik.

Meine akademischen Lehrer waren die Herren Professoren und Dozenten :

Bauer, Birnmeyer, Büchner, Damerow, Demling, Elster, Fießelmann, Fleischmann, Flügel, Frick, Gall, Gräf, Haug, Haustein, Hegemann, Heim, Heinkel, Henning, Hoferichter, Hornstein, Horstmann, Issendorf, Keidel, Korth, Knorr, Leonhardt, May, Michalzik, Mohing, Müller, Neiss, Neuwsen, Ober, Otto, Rügheimer, Scheiffarth, Schmid, Schreck, Schwemmle, Siegel, Stammer, Steinhardt, Strobel, Theissing, Trinker, Valentin, Wegener, Weinig, Weishaar, Wermsdörfer, Wieck, Windorfer, Witte, Wollensak, Zeilhofer.